

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-88752
(P2000-88752A)

(43) 公開日 平成12年3月31日 (2000.3.31)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
G 0 1 N	21/64	G 0 1 N 21/64	Z 2 G 0 4 3
A 6 1 B	5/00	A 6 1 B 5/00	A 2 G 0 4 5
G 0 1 N	21/01	G 0 1 N 21/01	C 2 G 0 5 4
	21/78	21/78	C 2 G 0 5 8
	33/483	33/483	C 2 G 0 5 9
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-254913

(22) 出願日 平成10年9月9日 (1998.9.9)

(71) 出願人 000003300

東ソー株式会社

山口県新南陽市開成町4560番地

(72) 発明者 林 俊典

神奈川県相模原市旭町23-4-107

(72) 発明者 石黒 敬彦

神奈川県横浜市港北区岸根町490-17

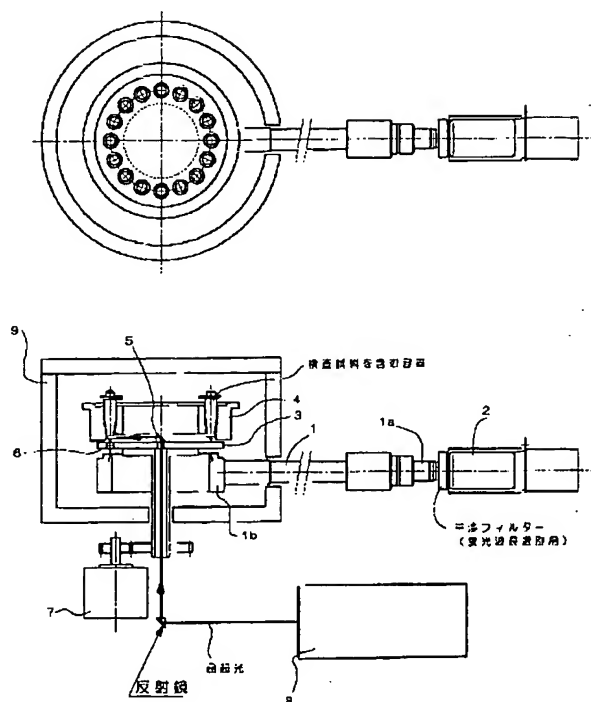
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スキャナー型蛍光検出装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 (a) 高精度な温度調節、(b) 多数試料の迅速処理、(c) 高感度、(d) 高信頼性、(e) 低コスト、等の要求を満たす蛍光検出装置。

【解決手段】 サンプルホルダー、仕切り板、蛍光信号を光センサーに伝達するライトガイド、1個の光センサー、そして励起光を発生する光源を装備し、仕切り板は励起光を円弧上に展開された試料容器から選択的に1個の試料容器のみに導くための光学手段と選択された1個の試料容器から射出した蛍光信号のみを該試料容器に対向配置されたライトガイドに導く光学手段とを装備し、これら手段とともに円弧上に展開された試料容器の該円弧中心を中心として回転可能に駆動手段に連結され、そして、仕切り板の回転により円弧上に展開された各試料容器に順次励起光を導きつつ、同時に蛍光を検出する装置。



【特許請求の範囲】

【請求項1】試料容器に収容された試料中の特定物質からの蛍光信号を検出する蛍光検出装置であって、試料容器を同一の円弧上に展開した状態で固定保持するサンプルホルダー、仕切り板、各検査試料が発生する蛍光信号を光センサーに伝達する光ファイバーのライトガイド、1個の光センサー、そして励起光を発生する光源を装備し、ライトガイドの蛍光信号出射端は前記光センサーと、そして蛍光信号入射端は前記仕切り板を挟み試料容器と対向配置され、仕切り板は前記光源からの励起光を円弧上に展開された試料容器から選択的に1個の試料容器のみに導くための励起光用光学手段と選択された1個の試料容器から射出した蛍光信号のみを該試料容器に対向配置されたライトガイドに導く蛍光用光学手段とを装備し、これら手段とともに円弧上に展開された試料容器の該円弧中心を中心として回転可能に駆動手段に連結され、そして、仕切り板の回転により円弧上に展開された各試料容器に順次励起光を導きつつ、同時に蛍光を検出する前記装置。

【請求項2】更に、少なくともサンプルホルダーを収容し、試料を所定温度に制御するための温度調節手段を装備することを特徴とする請求項1の蛍光検出装置。

【請求項3】温度調節手段が、加熱ヒーターと制御用温度センサーを含む温度調節ブロック、その外周部に接続したフィン状ブロック、及び、該温度調節ブロックと該フィン状ブロックを空気層を介して収納する断熱ケースから構成されるものであり、該温度調節ブロックの内部に前記サンプルホルダーを収容し、温度調節ブロックからの熱伝導とフィン状ブロックで加熱された空気層の自然対流により、試料容器中の検査試料を所定温度に調節するものである、請求項2の蛍光検出装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、試料に含まれる特定物質からの蛍光信号を検出し、検出された蛍光信号量からその定量を行う蛍光検出装置に関し、特に、酵素反応など所定温度でのインキュベーションを必要とする臨床診断分野において、多数の試料についてリアルタイムモニタリング（蛍光信号量の経時変化の追跡）をする場合に有用な蛍光検出装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】酵素反応による蛍光性反応生成物の生成の様子をリアルタイムモニタリングする場合等では、所定温度で試料（反応液）をインキュベーションしつつ、蛍光検出を行う必要がある。しかも臨床診断等の分野では、同時に多数の試料を迅速に処理する必要もある。

【0003】従来の臨床診断の分野等で使用されてきた第1の方法は、試料を温度調節されたガイドに沿って搬送しつつ、順次、蛍光検出する方法である。例えば、アルミニウム合金等の熱伝導性の良好な材料で製作したガ

イドをヒーター等で温度調節し、ホルダーに載置した試料を1又は複数個ずつチェーンやターンテーブル等を使ってガイドに沿って搬送し、ガイドに沿って配置した蛍光検出器により、順次、蛍光信号を検出するのである。

【0004】この他にも、例えば、多数の試料を収容できる、連結型の試料容器やタイタープレート等を温度調節手段上に載置することで、多数試料について同時に蛍光検出する方法も知られている。この場合に使用される蛍光検出装置は、(a)複数個の光センサーもしくは(b)マルチチャンネル型の光センサーを搭載するか、又は、(c)光センサーもしくはライトガイド（光ファイバー等の、試料容器から射出した蛍光信号を光センサーに導く手段）を移動するための機械的な移動手段、を有することを特徴とする。

【0005】(a)の装置は、同時に蛍光検出を行う試料の数だけ光センサーを使用し、各試料からの蛍光信号を独立して検出する蛍光検出装置である。このような装置では、光源からの励起光を分割して試料に導くライトガイドを用いる構成が一般的である。

【0006】(b)の装置は、(a)の複数個の光センサーの代わりにCCDやフォトダイオードアレイなどのイメージセンサーを使用する装置である。これにより、整列した試料からの蛍光信号を発光点の位置関係を保持した状態で画像として検出する。このような装置でも、1個の光源からの励起光を分割型のライトガイド（光学機器や光ファイバー等）を用いて各試料に導く構成が一般的である。

【0007】また(c)の装置では、光センサーが多数の試料上を機械的に移動したり、試料が順次光センサーによる蛍光検出位置まで移動するが、最も多く利用されているのは、ライトガイドを機械的に移動する構成である。この構成では、励起光用ライトガイドと蛍光用ライトガイドを用い、両ガイドの試料側に配置する端を一体化した上で同時に移動させることによって、多数の試料を順次、励起しつつ蛍光検出を行うのである。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従来の蛍光検出装置を用い、所定温度で試料をインキュベーションしつつ、試料に含まれる特定物質からの蛍光信号の経時的変化をリアルタイムモニタリングするには、以下のような課題がある。

【0009】前記第1の方法には、試料を温度調節されたガイドに沿って搬送し、順次、蛍光検出することから、温度調節精度の不足、サンプル処理数の限界、そして、キャリアオーバーの危険等がある。すなわち、試料の搬送ガイド全体を均一な温度に調節すること、及び、搬送ガイドと試料間の熱伝導性をガイド全体に渡って一定にすることは困難であり、その結果、搬送中に試料の温度変化が生じたり、試料間の温度が異なることがある。また、搬送されてきた試料を1個ずつ蛍光検出する

ため、経時的な蛍光信号の変化を長時間に渡ってモニタリングする場合には同一試料を繰り返し搬送しなければならず、このため処理可能な試料数には限界がある。また更には、試料飛沫による試料間の汚染（キャリアオーバー）の危険性を排除できない。

【0010】前記第2の方法は、第1の方法の課題は解決できるものの、以下のような新たな課題を生じかねない。

【0011】まず（a）は、複数の光センサーを搭載するために製造コストが高くなるうえ、光センサーの数に見合ったスペースが必要となる。装置を小型化しようとするスペースの制限から数個程度の光センサーしか搭載できず、結局、同時に処理できる試料は少量に止まる。フォトダイオードなどの小型の光センサーを使用することも考えられるが、微弱な蛍光に対しては感度不足という課題があり、また、個々のフォトダイオードの感度補正が必要になる。更に、蛍光信号の強度は励起光強度に比例するため、光源からの励起光を分割すると検出感度の悪化を招くという課題もある。

【0012】次に（b）は、微弱な蛍光に対しては感度不足のため、適当ではない。感度不足を補うためにマイクロチャンネルプレートによる電子増幅を介して光量の増幅を行う素子（いわゆるイメージインテンシファイア）等を併用することもあるが、コストが極めて高くなるため、特殊な研究用途にしか使用されていないのが現状である。また、広範囲からの蛍光を画像として検出するため、レンズ収差に起因する光量検出の不平等さや、膨大なデータ量に起因するデータ処理の負担という課題もある。

【0013】そして（c）は、ライトガイドの屈曲性の限界により移動範囲が限定され、しかも断線の可能性がある。またライトガイドには屈曲による光伝達効率の変化があるため、再現性の良好な蛍光検出を行うことが困難である。一方、光センサーの機械的な移動にも、付随するケーブル類の移動を伴うために移動範囲が限定され、ケーブル類の断線の可能性があるという課題がある。

【0014】このように、蛍光信号のリアルタイムモニタリング、とりわけ試料を所定温度でインキュベーションしつつリアルタイムモニタリングするための蛍光検出装置には、（a）高精度な温度調節、（b）多数試料の迅速処理、（c）高感度、（d）高信頼性（断線や可動部品の動作不良等に代表される機械的トラブルの低減、蛍光検出の再現性の向上、キャリアオーバーの危険性の低減）、（e）低コスト（装置構成の単純化、データ処理等において高価な部品を使用しないこと）、そして、装置の小型化、等の要求を満たす必要がある。

【0015】そこで本発明は、かかる要求を満たす蛍光検出装置を提供することを目的とするものである。

【0016】

【課題を解決するための手段】前記目的を達成するために成された本発明の蛍光検出装置は、試料容器に収容された試料中の特定物質からの蛍光信号を検出する蛍光検出装置であって、試料容器を同一の円弧上に展開した状態で固定保持するサンプルホルダー、仕切り板、各検査試料が発生する蛍光信号を光センサーに伝達する光ファイバーのライトガイド、1個の光センサー、そして励起光を発生する光源を装備し、ライトガイドの蛍光信号出射端は前記光センサーと、そして蛍光信号入射端は前記仕切り板を挟み試料容器と対向配置され、仕切り板は前記光源からの励起光を円弧上に展開された試料容器から選択的に1個の試料容器のみに導くための励起光用光学手段と選択された1個の試料容器から射出した蛍光信号のみを該試料容器に対向配置されたライトガイドに導く蛍光用光学手段とを装備し、これら手段とともに円弧上に展開された試料容器の該円弧中心を中心として回転可能に駆動手段に連結され、そして、仕切り板の回転により円弧上に展開された各試料容器に順次励起光を導きつつ、同時に蛍光を検出する前記装置である。以下、本発明の蛍光検出装置を、図面に基づき詳細に説明する。

【0017】図1は、試料を所定温度でインキュベーションしつつ蛍光信号をリアルタイムモニタリングするための蛍光検出装置の一実施形態の概要を示したものである。サンプルホルダー（4）は、試料を収容した試料容器を同一の円弧上に展開した状態、即ち、全ての試料容器が任意の点から等距離に位置するように固定保持する。このため、円弧上に試料容器の外部形状に適合した保持孔を備える。試料容器の展開は、図に示したような均一間隔の展開に制限されず、試料容器を同一の円弧上に展開する限り、不均一間隔の展開であっても良い。サンプルホルダーに固定保持する試料容器の数に制限はなく、円弧の長さや試料容器の外径等から決定すれば良い。なお、サンプルホルダー上面形態は円に制限されず、四角形等の多角形とすることもできる。

【0018】試料容器は、励起光及び蛍光を透過し得、収容する試料に対して化学的に安定な材料で構成されたものであれば特に制限はなく、蛍光検出に供する試料量等を勘案して適宜選択使用することができる。特に、いわゆるPCRやNASBA等において、酵素的に核酸を増幅しつつ反応の様子をモニターする場合において、増幅核酸の飛散を防止する目的では密閉栓を有する試料容器を用いることが好ましい。

【0019】固定配置されたサンプルホルダーの下方には、仕切り板（3）が、駆動手段（7）と連結されて前記円弧上に展開された試料容器の該円弧中心を中心として回転可能に配置されている。仕切り板は、回転モーメントを均一とするために円盤を用いて構成することが好ましく、その大きさ（直径）は、少なくとも前記円弧中心と試料容器の離間距離より大きくして、後述する蛍光用光学手段が存在する場合を除き、試料容器からライト

ガイドへ至る蛍光光路が遮断されるようにする。仕切り板は試料容器の上方に配置することも可能であるが、この場合、試料容器が試料で満たされていないと試料とライトガイドを十分に近接配備することが困難で、仕切り板と駆動手段との連結のためにサンプルホルダーを中空構造にする等の工夫が必要になり、更にはサンプルホルダーへの試料容器の装着のために仕切り板を脱着する等の工夫が必要になる。従って仕切り板は、サンプルホルダーの下方に配置することが好ましい。

【0020】本発明の装置では、励起光を受けた試料が発生する蛍光信号を光センサー(2)に伝達するライトガイド(1)には光ファイバーを使用するが、これは蛍光信号を、その減衰を回避しつつ1個の光センサーへ伝達するためである。各ライトガイド(1)として多数本束ねた光ファイバーを使用し、十分なキャパシティーを確保することが好ましい。なお図1の例では、16本の試料容器に対応するために16個のライトガイドを用いている。

【0021】各ライトガイドの蛍光信号出射端は1個の光センサー(2)に対向配置される。両者は、ライトガイドの端から出射した蛍光信号が減衰することなく光センサーに入射し得るように、十分に近接して固定することが好ましい。また各ライトガイドの端は、適当な金具で端面を描いてバンドルして密集させることが特に好ましい。光センサーの受光面感度は必ずしも均一ではないが、このようにバンドルして端面面積を狭くしておけば、比較的感度が均一な部分で蛍光信号を受光することが可能となるからである。各ライトガイドの蛍光入射端は、仕切り板を挟んで各試料容器に対向して固定配置される。なお、複数のライトガイドを用い、その蛍光入射端を間欠的に配列すること以外に、図3に示すように、複数のライトガイドが一体的に構成され、その蛍光入射端が環状に配列されたリング型ライトガイドを利用して、蛍光入射端が間断なく配列されるように構成しても良い。

【0022】本発明の装置は、多数の試料の蛍光検出を行うにもかかわらず、1個の光センサー(2)を装備するのみである。光センサー(2)の近傍にはライトガイドの蛍光出射端バンドルが固定配置されるが、両者の間には検出すべき蛍光波長を選択的に抽出するための光学フィルターを配置することもできる。なお光学フィルターは、ライトガイドと光センサーの間に配置すること以外にライトガイドの蛍光信号入射端の前面に配置したり、仕切り板の配置する蛍光用光学手段の一部として配置することもできる。

【0023】仕切り板は、励起光用光学手段及び蛍光用光学手段を装備する。励起光用光学手段は光源(8)が発生した励起光を前記円弧状に展開された試料容器から選択的に1個の試料容器のみに導くための手段であり、図1の例では光源(8)から反射鏡を経由して仕切り板

の回転軸中空部に導かれた励起光の光路を直角に曲げる反射鏡(5)である。なお、1個の試料容器にのみ励起光を導くとは厳格な意味で使用されるものではなく、励起光を意図的に1個の試料容器に導けば十分であり、例えば当該1個の試料容器外壁における反射により、微量の励起光が他の試料容器に到達することがあっても特に支障はない。図1の例とは異なり、半導体レーザーや発光ダイオードなどの小型の励起光源を使用する場合には、回転する仕切り板の上に光源自体を固定配置する構成により励起光用光学手段を省略することもできる。

【0024】光源(8)は、試料の励起波長を考慮した上で選択すればよいが、励起光用光学手段を通して1個の試料容器に到達した励起光が十分な光量となるようなものを使用する。また1個の試料容器のみに導くため、励起光は平行光であるか、又は、通常の光学部品を用いて平行光化しておくことが好ましい。より具体的にアルゴンイオンレーザーや半導体レーザー等のレーザー光源、発光ダイオード等を例示できる。

【0025】仕切り板に装備される蛍光用光学手段は、前記のようにして励起光が導かれた1個の試料容器から射出される蛍光のみを、該試料容器に対向配置されたライトガイドに導くための手段である。このように仕切り板は、その他の試料容器から蛍光が射出されたとしても、該蛍光がそれら試料容器に対向配置されたライトガイドに到達することを妨げることで、同時に複数のライトガイドから光センサーに蛍光が入射しないように制御する。これにより、1個の光センサーを装備するのみで、多数の試料の各々について、蛍光信号を間欠的にリアルタイムモニタリングすることが可能となる。

【0026】蛍光用光学手段は、試料容器と該試料容器に対向配置されたライトガイドの蛍光信号入射端を結ぶ部位に設けられた蛍光透過用の小さな孔やスリットであれば良い。むしろ、この部分に集光用レンズ等の光学部品を配置することもできる。以上のような構成を採用することにより、図1の装置では、仕切り板の回転により、サンプルホルダーに固定保持された試料容器に、励起用光学手段により1個ずつ、順次、励起光が導かれる。同時に試料容器から射出した蛍光は、蛍光用光学手段を通してライトガイドに入射し、光センサーによって検出される。従って、コンピューター等を用いて仕切り板の回転を制御しつつ、光センサーの検出結果を蓄積すれば、サンプルホルダーに保持された任意試料の間欠的な蛍光検出結果が得られ、リアルタイムモニタリングが実現できるのである。

【0027】図2は、所定温度で試料をインキュベートしつつリアルタイムモニタリングを行うための温度調節手段の概要を示すための図である。温度調節手段は、加熱ヒーターと制御用温度センサーを含む温度調節ブロック(9a)、その外周部に接続したフィン状ブロック(9b)、そして温度調節ブロックとフィン状ブロック

を空気層を介して収納する断熱ケース(9c)から構成され、該温度調節ブロックの内部に試料容器を保持したサンプルホルダー(4)を収容し、温度調節ブロックからの熱伝導とフィン状ブロックで加熱された空気層の自然対流により、試料温度を高精度に調節する。試料の温度を大まかに調節できれば良い場合等には、単に断熱ケースの内部にヒーターを入れたり、サンプルホルダーを熱伝導性の良好な物質で調製したうえでホルダー自体の温度を調節する手段を搭載すれば良い。図2の例では、温度調節手段としてヒーターによる加熱手段を使用した。ペルチェ素子等の冷却手段により常温より低い温度に温度調節することも可能である。加熱手段と冷却手段の両方を併設した場合には、例えばPCR(Polymerase Chain Reaction)等の昇温と冷却を繰り返すインキュベーションにも対応できる。

【0028】

【発明の実施の形態】以下、本発明の蛍光検出装置を更に詳細に説明するため、図3～5に基づき具体例を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0029】図3～6は、本発明の蛍光検出装置の詳細を説明するための図である。

【0030】光ファイバーを多数束ねたライトガイド(1)として、光学顕微鏡の照明伝達手段として使用されているリング型ライトガイド(ファイバー素線径: $\phi 30\mu\text{m}$ 、ファイバー素線数: 約9万本、バンドル径: $\phi 9.5\text{mm}$ 、リング径: $\phi 67\text{mm}$)を使用した。このリング型ライトガイドは、本来、バンドル部から照明光を入射させ、光学顕微鏡の観察対象物をリング部から出射した光で照明する目的で使用されるものである。本例では、このリング型ライトガイドの光伝達の方向を逆転させ、リング部を蛍光信号の入射端、バンドル部を出射端として利用している。なお、リング型ライトガイドは光ファイバーがリング(円弧)状に間断なく配列されているが、本発明の目的では試料容器に対応するように間欠的に配列されていても良い。むしろ、蛍光信号を効率的に採取する観点からは、間欠配列の方が好ましい。

【0031】リング型ライトガイドの蛍光信号出射端(バンドル部)には、波長選択用の光学フィルター(520nm)を挟んで光センサー(光電子増倍管)を近接配置し、蛍光信号入射端(リング部)は、仕切り板を挟んでサンプルホルダー(4)を近接配置した。

【0032】サンプルホルダー(4)は、図5、図6に示したように、円環状のアルミ合金製部品2個を上下に組み合わせたものである。上の円環状部品(4a)には、16個の試料容器を挿入して保持するために、試料容器外径に適合する16個の穴($\phi 8$)をライトガイドのリング部に沿う円弧上に等間隔に設けた。下の円環状部品(4b)には、試料容器の底を支持する16個の窪み、励起光を通過させるための16個の穴($\phi 2$)及び

蛍光信号をライトガイド方向に通過させるための16個の穴($\phi 2.6$)を、それぞれ上の円環状部品の16個の穴に対応する位置に設けた。

【0033】ライトガイドの蛍光信号入射端とサンプルホルダーの間には、円盤状の仕切り板(3)を配置した。本仕切り板(3)の中心部には、励起用光学手段(5)として、回転軸の下方から回転軸に沿って入射する励起光を直角に反射して1個の試料容器に導くために直角プリズムを固定配置した。さらに、該仕切り板(3)の外周部には、蛍光用光学手段(6)として、仕切り板(3)を回転させたときに、試料容器中の試料における蛍光発生点とライトガイドの蛍光信号入射端面を結ぶ線分を横切る位置に、蛍光信号を通過させる孔と蛍光集光用のボールレンズを1組配置した。励起用光学手段(5)と蛍光用光学手段(6)は、1の試料容器に対して励起光を導き、該1の試料容器から出射する蛍光信号のみを通過させるように、プリズムの向きと孔の位置を調整してある。

【0034】更に該仕切り板(3)には、円筒状の回転軸(7a)、ステッピングモーター(7b)、軸受(7c)、回転スリット(7d)、回転位置センサー(7e)、伝達ギア(7f)及びカップリング(7g)から構成される駆動手段(7)を連結した。これにより、仕切り板(3)とこれに固定された励起用光学手段(5)及び蛍光用光学手段(6)は、駆動手段の動作に応じて一体的に回転することになる。また回転スリットと回転位置センサーを装備することにより、仕切り板の回転の状態、即ち各瞬間に蛍光検出がなされている試料容器の位置を検出することも可能となる。

【0035】以上の部品のうち、サンプルホルダーを除くすべての部品は、ベース板1、ベース板2及び支柱によって、それぞれの位置関係は規程されるよう設計し、組み立てを行った。また、ベース板2に、励起光源から発した励起光を回転軸に沿って入射させるための反射鏡として直角プリズムを微調整可能に設置した。

【0036】さらに、励起光源としてアルゴンイオンレーザーを使用し、488nmのレーザー光が、ベース板2に設置した上記の直角プリズムに入射するようにした。

【0037】温度調節手段は、加熱ヒーターと制御用温度センサーを含む温度調節ブロック(9a)、その外周部に接続したフィン状ブロック(9b)及び温度調節ブロックとフィン状ブロックを空気層を介して収納する断熱ケース(9c)で構成した。温度調節ブロックとフィン状ブロックは、熱伝導に優れるアルミ合金で製作した。温度調節ブロックの外周部には、加熱ヒーターとしてテープヒーターを巻き付け、制御用温度センサーとして白金測温抵抗体を接着した。断熱ケースは、厚さ2mmの鋼鉄製ケースの外側に、厚さ14mmの発砲ポリエチレンを巻き付けたものである。

【0038】上記に説明した構成部品のうち、ライトガイドのリング部(1b)、サンプルホルダー(4)、仕切り板(3)、仕切り板に配置した励起用光学手段

(5)及び蛍光用光学手段(6)は恒温槽の内部に収容し、ライトガイドのバンドル部、光センサー、励起光源(アルゴンイオンレーザー)、そして、仕切り板の駆動手段の大部分は恒温槽の外部に配置した。このように、温度調節ブロック(9a)の内部にサンプルホルダー(4)を収容することで、試料の温度調節を温度調節ブロックからの熱伝導と冷却フィンで加熱された空気層の自然対流により、高精度に制御できるようにした。

【0039】以上に説明した蛍光検出装置は、次のような作用により試料の蛍光信号を検出する。アルゴンイオンレーザーから発したレーザー光は、回転軸の下方に設けられた反射プリズムにより回転軸に沿って上方に反射される。レーザー光は、その後、仕切り板上に設けられた直角プリズムによって試料容器方向に反射され、試料容器に収容された試料を励起する。試料が発した蛍光はサンプルホルダーの下部から射出され、仕切り板に配置された蛍光用光学手段の孔と集光用のボールレンズを通過して、ライトガイドの蛍光入射端(リング部)に集光される。ライトガイドによって伝達された蛍光は、520nmの干渉フィルターによって波長選別された後、光電子増倍管により電気信号に変換され、検出される。

【0040】16個の試料容器は円弧上に等間隔に固定配置されているため、仕切り板の回転に従って、レーザー光による励起と蛍光用光学手段による蛍光収集が順次、実施されることになる。これは、多数の試料(本例の場合16個)について、蛍光検出を容易に実現できることを意味する。また仕切り板を長時間に渡って繰り返し回転することにより、これら試料の蛍光信号の経時的変化の様子を間欠的にモニターできることになる。

【0041】

【発明の効果】本発明の蛍光検出装置によれば、下記のような効果が得られる。

【0042】複数の試料容器を保持できるサンプルホルダーは固定配置されているため、試料容器に収容された各試料に対しては高精度な温度調節が可能であり、これにより多数の試料を迅速処理できる。特に、熱伝導と自然対流を組み合わせた恒温槽から構成される温度調節手段を追加装備すれば、とりわけ高精度な温度調節が可能である。しかも、試料容器を固定配置して搬送しないことから、搬送中に試料間の温度格差が生じたり、搬送時の振動やゆれによりキャリーオーバーが生じる危険性も排除できる。

【0043】温度調節手段を装備した場合であっても、光センサーをその外部に配置することができるため、温度上昇に伴うノイズ上昇もなく、高感度な信号検出が可能である。しかも1個の光センサーしか使用しないことからコストを低減することができ、同時に装置の小型化

を図ったり、複数の光センサーを使用する場合に必須となる各センサーの感度補正という煩雑な作業も省略することができる。更に、1個の光センサーからの信号を処理するだけで多数試料の蛍光信号の経時的変化を知ることができるのであるから、データ処理に伴う負担も軽い。特に光センサーとして好ましく光電子倍增管を採用すれば、非常に高感度の蛍光検出装置を提供することができる。該構成によれば、微弱の蛍光信号に対しても感度は十分である。

【0044】ライトガイドの光ファイバーも本発明では固定配置されていることから、その屈曲状態は一切変化することがない。従って光ファイバーの屈曲状態の変化に伴う光伝達効率の変化はなく、結果的に再現性の良好な信号検出が可能である。

【0045】本発明の装置では、機械的移動部分を仕切り板と光学手段のみに限定してある。これらには付随するケーブル類もないため、移動範囲の制限もケーブル切断の危険もない等、機械的トラブルも最小限に抑制できる。このように本発明では、試料容器又はライトガイドの搬送・移動は一切行わないが、仕切り板と光学手段を回転させることでリアルタイムモニタリングを実現するものである。

【0046】以上のように、本発明は、(a)高精度な温度調節、(b)多数試料の迅速処理、(c)高感度、(d)高信頼性(断線や可動部品の動作不良等に代表される機械的トラブルの低減、蛍光検出の再現性の向上、キャリーオーバーの危険性の低減)、(e)低コスト(装置構成の単純化、データ処理等において高価な部品を使用しないこと)、そして、装置の小型化、等の要求を満たした、試料を所定温度でインキュベーションしつつリアルタイムモニタリング可能な蛍光検出装置を提供するものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の蛍光検出装置の概略を示すための図である。

【図2】温度調節手段を備えた本発明の蛍光検出装置の概略を示す図である。

【図3】本発明の蛍光検出器の一実施形態を説明するための平面図である。

【図4】図3に示した蛍光検出器の一部を詳細に説明するための正面図である。

【図5】図3に示した蛍光検出器のサンプルホルダー部分を詳細に説明するための断面を示す正面図である。

【図6】図3に示した蛍光検出器のサンプルホルダー部分を詳細に示すための断面を示す正面図である。

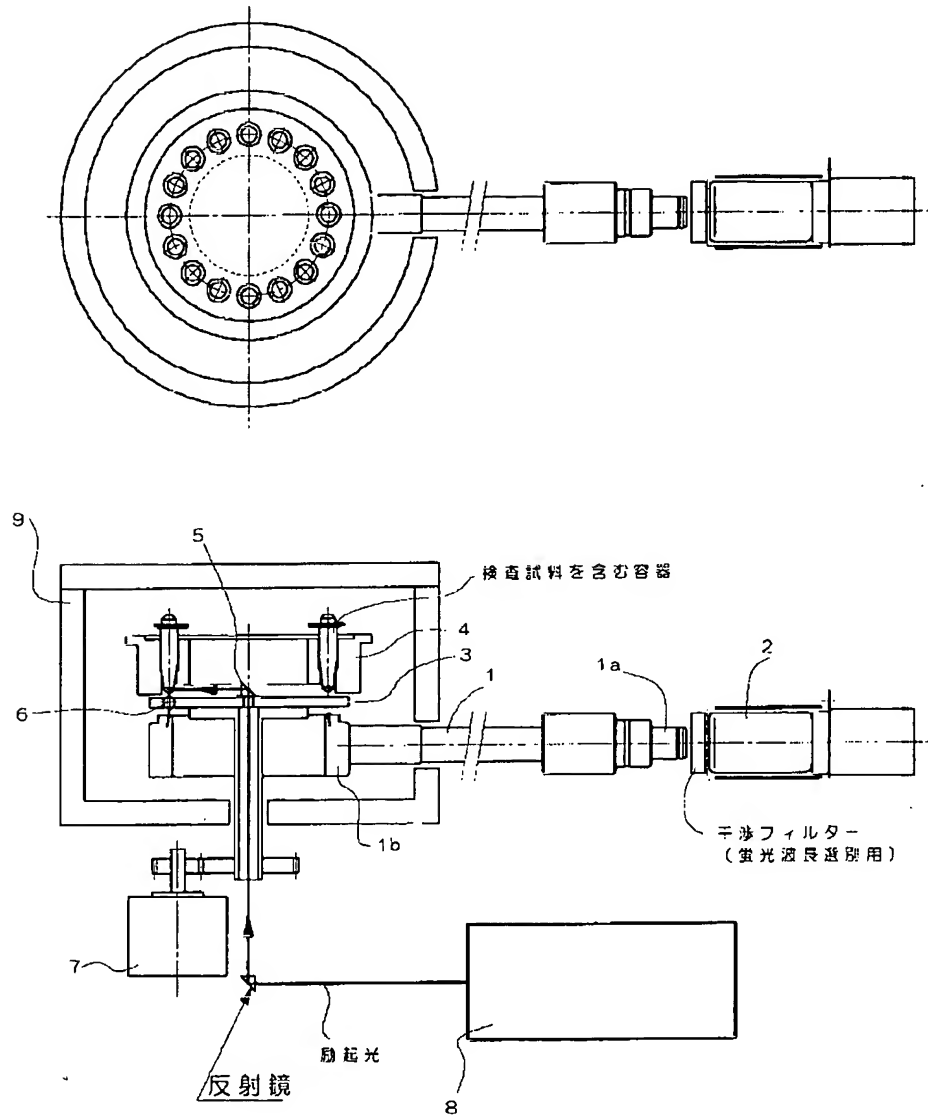
【符号の説明】

1 ライトガイド、1a ライトガイドのバンドル部、1b ライトガイドのリング部、2 光センサー、3 仕切り板、4 サンプルホルダー、4a サンプルホルダーの上の円環状部品、4b サンプルホルダーの下

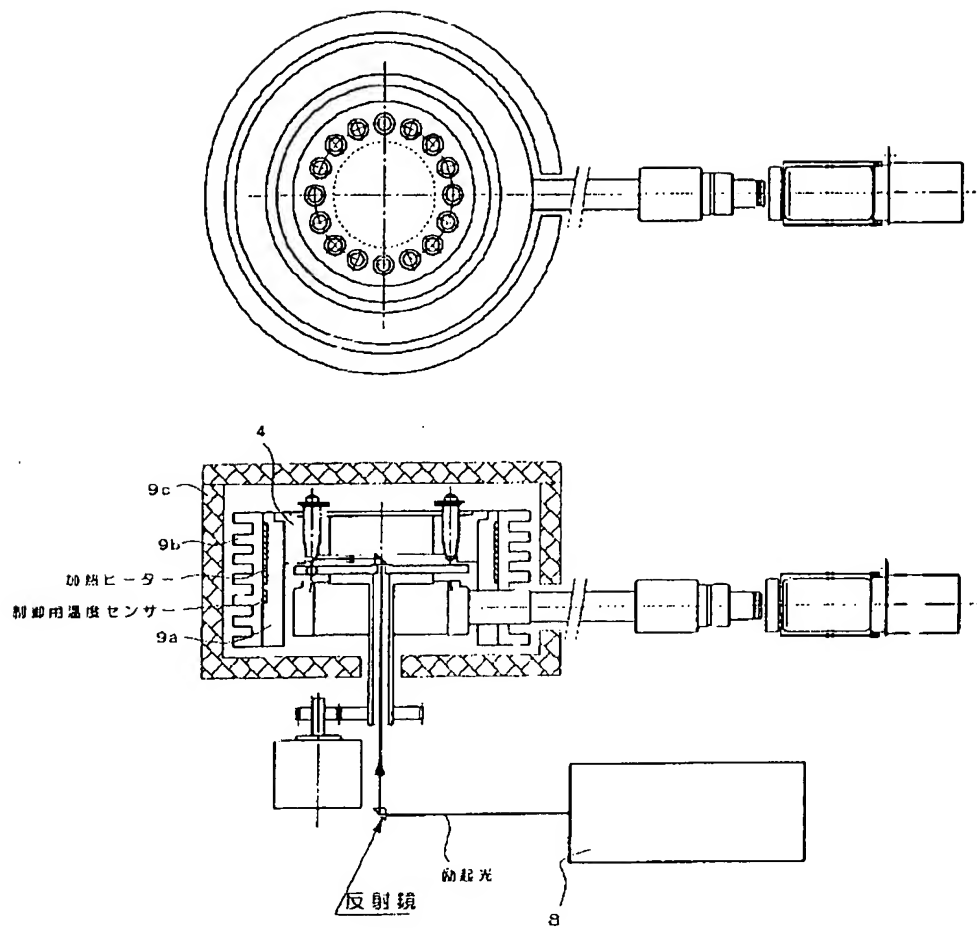
の円環状部品、5 励起用光学手段、6 蛍光用光学手段、7 駆動手段、7 a 回転軸、7 b ステッピングモーター、7 c 軸受、7 d 回転スリット、7 e 回転

位置センサー、7 f 伝達ギア、7 g カップリング、8 光源、9 恒温槽、9 a 温度調節ブロック、9 b フィン状ブロック、9 c 断熱ケース

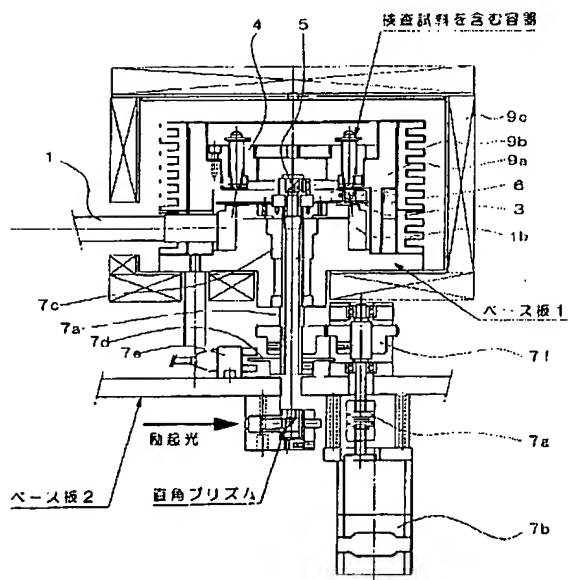
【図1】



【図2】

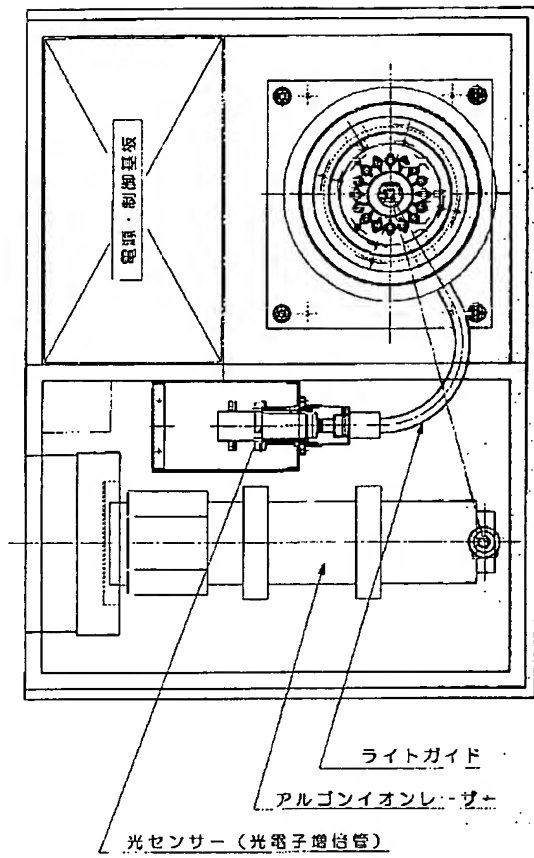


【図5】



正面図（断面）

【図3】



【図6】

